

GÁBOR MIKLÓS

Szent-Györgyi Albert flavonokkal folytatott vizsgálatai. A felfedezés hatása

Előzmények nélkül, 1936-ban jelentek meg Szent-Györgyi Alberték közleményei A flavoncsoportba tartozó anyagok befolyása a capillarisok permeabilitására, Vitamin P címmel. Érdekesekek a dátumok is. Az első, angol nyelven, mindössze 40 sorban, Rusznyák és Szent-Györgyi (1936. május 27.) aláírással, a második németül (1936. augusztus 14.), a harmadik pedig magyarul (1936. október 3.), a munkában résztvevőkkel: Armentano, Bentsáth, Béres, Rusznyák és Szent-Györgyi (1–5. kép).



1. kép. Rusznyák István



2. kép. Szent-Györgyi Albert

Vitamin P: Flavonols as Vitamins

VARIOUS chemical and clinical observations have led to the assumption that ascorbic acid is accompanied in the cell by a substance of similar importance and related activity. In absence of both substances, the symptoms of lack of ascorbic acid (scurvy) prevail and conceal symptoms of the deficiency of the second substance. In the lack of suitable experimental animals or conditions, progress was dependent on spontaneous pathological conditions, caused or influenced by this second factor.

In collaboration with L. Armentano and A. Bentsáth, we have found that in certain pathological conditions, characterised by an increased permeability or fragility of the capillary wall, ascorbic acid is ineffective, while the condition can readily be cured by the administration of extracts of Hungarian red pepper ('vitapric') or lemon juice. The extracts were effective in cases of decreased resistance of the capillary wall toward whole blood (vascular type of hæmorrhagic purpura) as well as in cases in which the capillary wall showed an increased permeability towards plasma protein only (various septic conditions). The extracts were fractionated. The active substance was found in the end in a fraction consisting of practically pure flavon or flavonol glycoside. 40 mgm. of this fraction given daily intravenously to man restored in a fortnight regularly the normal capillary resistance. Spontaneous bleeding ceased, the capillary walls lost their fragility towards pressure differences and no more plasma protein left the vascular system on increased venous pressure.

These results suggest that this great group of vegetable dyes, the flavons or flavonols, also play an important role in animal life, and that the dyes are of vitamin nature. The group is not to be confused with the yellow dye, discovered by one of us and termed 'flaves' (like cytoflave), which dye forms the prosthetic group of Warburg's yellow enzyme and has later been renamed by R. Kuhn 'flavins'. We propose to give the name 'vitamin P' to the substance responsible for the action on vascular permeability.

This research is sponsored by the Josiah Macy Jr. Foundation, New York.

ST. RUSZNYÁK.

A. SZENT-GYÖRGYI.

1. Medical Clinic and
Biochemical Department,
University, Szeged.
May 27.

DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

ORGAN DER BERLINER MEDIZINISCHEN GESELLSCHAFT UND ANDERER VEREINIGUNGEN

BEIRAT

H. EYMER, MÜNCHEN · A. W. FISCHER, GIESSEN · K. SCHNEIDER, MÜNCHEN · R. SIEBECK, BERLIN

SCHRIFTFÜHRUNG

REINHARD VON DEN VELDEN · ARTUR PICKHAN · BERLIN W 62, KEITHSTASSE 5

MONATLICHE BEILAGE: DEUTSCHES TUBERKULOSE-BLATT

HERAUSGEGEBEN VON PROF. DR. KURT KLARE, SCHIEDERG

HALBMONATLICH: ARZT UND SPORT

MITTEILUNGEN DES DEUTSCHEN SPORTARZTE-BUNDES E. V. · REICHSFACHSCHAFT DER SPORT- UND LAGERARZTE

SCHRIFTFÜHRER: A. MALLWITZ, HAUS DER DEUTSCHEN ARZTE, BERLIN SW 19, LINDENSTRASSE 41

VERLAG GEORG THIEME · LEIPZIG C 1 · ROSSPLATZ 12

Alle Manuskripte sind unter der Bedingung zu übermitteln, dass ihnen nicht gleichzeitig anderen Verlagen zum Ausdruck angenommen werden. Wenn nicht anders vermerkt wird, übernimmt die Schriftleitung an, dass es sich um Alleinveröffentlichung handelt. Der Verlag behält sich das ausschließliche Recht der Veröffentlichung und Verbreitung der in dieser Zeitschrift zum Ausdruck gelangenden Beiträge sowie ihre Verwendung für fremdsprachliche Ausgaben vor.

NUMMER 33

FREITAG, DEN 14. AUGUST 1936

62. JAHRGANG

Aus der Medizinischen Klinik (Direktor: Prof. St. Rusznyák) und aus dem Institut für Medizinische und Organische Chemie (Direktor: Prof. A. Szent-Györgyi) der Kgl. Ung. Franz-Joseph-Universität in Szeged

Über den Einfluss von Substanzen der Flavongruppe auf die Permeabilität der Kapillaren. Vitamin P¹

Von L. ARMENTANO, A. BENTSÁTH, T. BÉRES, ST. RUSZNYÁK und A. SEINT-GYÖRGI

Es war die Analyse pflanzlicher Oxydationssysteme, namentlich des Peroxydasesystems, die zur Entdeckung der Ascorbinsäure führte. Bereits in den frühesten Tagen der Isolierung dieser Säure suchte einer von uns nach der Substanz, die die Ascorbinsäure mit der Peroxydase zu einem gekuppelten Oxydationssystem verbindet.

Der Zitronensaft wurde durch Zugabe von 15% Bariumazetat destilliert. Die abgetrennte Flüssigkeit wurde mit 2% Bleiazetat versetzt, der inaktive Niederschlag entfernt. Nun wurde mit Ammoniak alkalisiert, bis Bromthymolblau eine bläulich-blaue Farbe gab. Das Präzipitat wurde in Wasser durch Salzsäure vom Blei befreit. Die wässrige Lösung wurde eingedunstet und durch Zugabe von Alkohol und Äther von inaktivem

4. kép. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1936 (Armentano et al.)

80. évfolyam. 40. szám. Budapest, 1936. október 2.

ORVOSI HETILAP

Alapította MARKUSOVSKY LAJOS 1857-ben.

Folytatták:
ANTAL GEZA, HÖGYES ENDRE, LENHOSSEK MIHÁLY, SZÉKELY ÁGOSTON

Szerkesztőbizottság:
HERZOG FERENC ISSEKUTZ BÉLA GÖRKA SANDOR HÖFTL TIVADAR
VÁMOSSY ZOLTÁN VIDAKOVITS KAMILLÓ REUTER KAMILLÓ JENEY ENDRE

FELELŐS SZERKESZTŐ: VÁMOSSY ZOLTÁN EGYETEMI TANÁR SEGÉD-SZERKESZTŐ: FRITZ ERNŐ

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A Ferenc József Tudományegyetem Belgyógyászati Klinikájának, (Igazgató: Rusznyák István ny. r. tanár) és Orvosi Vegytani Intézetének (Igazgató: Szent-Györgyi Albert ny. r. tanár) közleménye.

A flavonocsoportba tartozó anyagok befolyása a capillarisok permeabilitására. Vitamin P¹)

Irták: Armentano Lajos dr., Bentsáth Aladár dr., Béres Tibor dr., Rusznyák István dr. és Szent-Györgyi Albert dr.

működésben az ascorbinsavval együtt van jelen. Ennek az anyagnak további vizsgálata a következőképpen történt:

A citromlé 15%-os bariumacetáttal decitratált. A különválasztott folyadékhoz 2%-os ólomacetáttal adtuk, az inaktív üledéket eltávolítottuk. Ezután ammóniával alkalizáltuk, amíg bromthymolkékkel kékes-bla elszíneződést nem adott. A csapadékot az ólom vízben sóssal távolítottuk el. A vízes oldatot bepároltuk, alkohol és aceton hozzáadásával a többi inaktív anyagoktól megtisztítottuk. Az alkohol és acetonban oldódó frakciót vízben oldottuk fel és alkalmastuk a klinikai kísérletekre. (1. sz. késcímény).

A további tisztítás elvárással a fenti ábraműködést

5. kép. Orvosi Hetilap, 1936 (Armentano et al.).

Előzmények

Armentano (1936) haemorrhagiás diathesisben szenvedő betegen, C-vitaminban gazdag paprika készítménnyel ('Vitapric') jó terápiás eredményt ért el. Armentano és munkatársainak (1936) tiszta C-vitaminnal a paprikakivonattal elért jó eredményt nem sikerült elérnie. Ezért valószínűnek látszott, hogy az előzőleg talált eredményes hatást nem a C-vitaminnak kell tulajdonítani, hanem egy másik anyagnak, amely a gyümölcsben az aszkorbinsavval együtt van jelen (Armentano és munkatársai, 1936).

A kérdés tisztázására – érdekes módon – nem paprikát, hanem citromot használtak. Érdemes megemlíteni, hogy 200 kg citromot dolgoztak fel s 70 l citromléből, különböző kémiai eljárással mindössze 2 g tiszta kristályos anyagot nyertek, melyet a továbbiakban „citrin”-nek neveztek el (citrus flavon).

Terápiás vizsgálatok

A Citrin terápiás hatását összesen 17 betegen vizsgálták. A betegek között mindössze 3 vascularis- és 4 thrombopeniás purpurás beteg volt. Tekintettel arra, hogy a betegekben a vérzések kiszámíthatatlan körülményektől függhetnek, a hevenyen gyógyuló thrombopeniás purpurák önként is gyógyulhatnak, a véletlenből származó hibák kiküszöbölésére a vizsgálatokat krónikus esetekben végezték, és a betegségek lefolyását pontos mennyiségi módszerekkel követték. Erre a célra megbízható módszernek bizonyult a trombocita, számlálás, a kapilláris rezisztencia mérése. Ez utóbbi módszerrel a szupra klavikuláris árok bőrét mérhető szívóhatásnak teszi ki mindaddig, míg az első pontszerű vérzés (petechia) nem jelentkezik (Borbély-módszer). Vizsgálták továbbá a kapillárisok átjárhatóságát plazmafoliadékkal és fehérjékkel szemben. A permeabilitás vizsgálatára a Landis módszert alkalmazták.

Mint érdekességet ki kell emelni, hogy „a legszebb eredményeket a vascularis purpura eseteiben érték el, és a Citrin hatása a legszebben ezen 3 beteg kórtörténetével volt demonstrálható” (Armentano és munkatársai, 1936) (6. kép).

További érdekesség az is, hogy a mindössze 3 betegen végzett vizsgálat eredményei hívták fel a figyelmet a flavonok kutatására az egész világon.

Érdekes az is, hogy a citrinnel folytatott kezelés hatásosságát thrombopeniás purpurás betegekben nem észlelték és a hatástalanságra magyarázatot nem adtak.

A betegeknek naponta 20–40 mg száraz anyagnak megfelelő flavon oldatot injiciáltak i.v., és néhány nap múlva, legtöbbször a 8–12. napon ellenőrizték,

hogy a kapillárisokra gyakorolt hatás kimutatható-e. Itt azonnal feltűnik, hogy a flavon oldatot intravénásan adagolták. 75 év eltelte után csupán annyit tudunk megállapítani, hogy skorbutogén tengerimalacoknak flavont adtak, melyek túléltek a kontrollokat. Ma csak valószínűsíthetjük, hogy ezek a kísérletek megelőzhatték a haemorrhagiás betegeken folytatott vizsgálatokat, s ezért vállalkozhattak az i.v. adagolásra.



6. kép. Vascularis purpura

A figyelmes olvasónak feltűnik továbbá Szent-Györgyinek az a kérdése is, hogy a citrinnek leírt kapilláris hatása csak a citrinre vonatkozik-e, vagy pedig a flavoncsoport többi tagjai is hasonló tulajdonsággal bírnak. Kvercitrinnel és ramnetinnel folytatott tájékoztató kísérletek nem vezettek eredményre. Armentano és munkatársai (1936) szerint „meglepő volt azonban az, hogy míg a citrin-injekciókat mindegyik beteg kellemetlen melléktünet nélkül viselte el, addig a kvercitrin és ramnetin injekciók néhány esetben magas lázat, sőt kollapszust idéztek elő, úgyhogy ezeknél a kezelést időnek előtte be kellett fejeznünk.”

Szent-Györgyiék vizsgálataik leírását azzal a következtetéssel fejezik be, hogy a növényekben (citrom, paprika) a C-vitamin mellett még egy kapillár-aktiv vitaminnak kell lenni. Citromléből sikerült egy anyagot – a citrint – izolálni, amely a kémiai analízisben egy flavon glikosidjának bizonyult. Ez az anyag a vascularis purpurát meg tudja gyógyítani, míg a thrombopeniás purpurára hatástalan. A citrin gátolja sok olyan betegségben is a fehérje-permeabilitást, melyekben a kapillárisok fokozottan átjárhatók (Eppinger „savós gyulladás”-a). Éppen ezen az alapon nevezték el ezt az anyagot „permeabilitási vitaminnak”, röviden „P-vitamin”-nak.

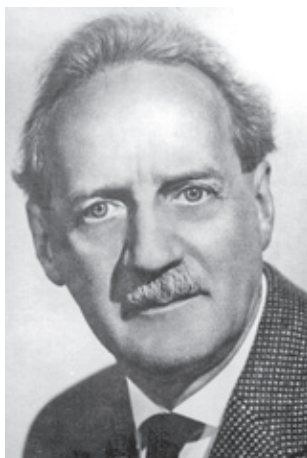
Szent-Györgyi a „Flavonoidok gyulladáscsökkentő hatása” témájú korábbi könyvemhez írt előszavában a „P-vitamin” elnevezést azzal magyarázza, hogy az A, B, C elnevezésű vitaminoktól egy távol álló betűt, a „P” betűt választotta. Ennek oka, hogy ha nem igazolódik be a flavonok vitamintulajdonsága, úgy ez nem okoz zavart, a korábban felfedezett vitaminok megjelölésében (1972).

Szent-Györgyi Albertnek 1936 végén még egy közleménye jelenik meg, a C-vitamintól a P-vitaminig címmel. Ebben többek között kifejti, ha a flavonok vitamin-tulajdonsága bebizonyosodik, ez azt is fogja jelenteni, hogy a növényi festékek nagy csoportja, melyek fontos szerepet játszanak a növények biokémiájában, az állati szervezetben is funkcionálnak.

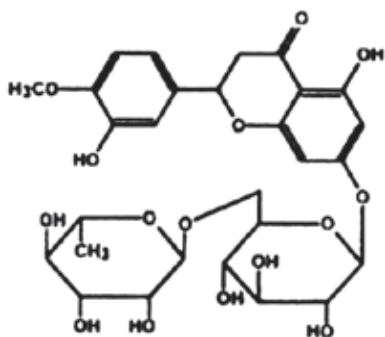
A citrin kémiai összetétele

Szent-Györgyi a következő feladatként a citrin kémiai természetének meghatározását választotta. Szerencséjére, intézetében dolgozott a 20. század egyik kiemelkedő kémikusa, a kiváló tudós: Bruckner Győző (7. kép). A még ma is élő szegedi legenda szerint Szent-Györgyi a feladat megoldására meghívta Budapestről a világhírű Zemplén Géza kémikus professzort. A tárgyalás, az etetés-ítatás, egész nap tartott. Ismeretes volt, hogy Zemplén Géza itallal „stimulált” állapotban – szokása szerint – munkához lát. Este Bruckner Győző kikísérte a vasútállomásra Zemplén Gézát, s utána azonnal visszatért a laboratóriumba, s még az éjszaka folyamán kiderítette, hogy a citrin 2 flavonvegyületből, heszperidinből és eriodiktiol glükozidból áll (8. és 9. ábra). Az eredményről Zemplén professzort táviratban még reggel értesítették. A vizsgálatokat Bruckner és Szent-Györgyi a Nature-ban publikálták (10. kép).

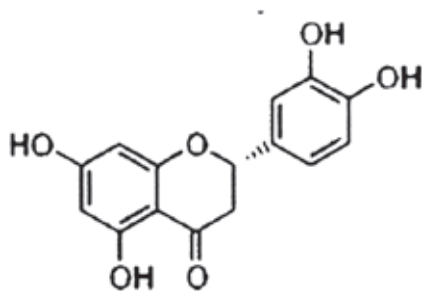
A „szegedi legendát” Bruckner professzor hozzám írt levele is igazolja (1977) (11. kép).



7. kép. Prof. Bruckner Győző



8. ábra. Hesperidin



9. ábra. Eriodiktiol

Chemical Nature of Citrin

IN a previous note (Rusznayák *et al.*) one of us reported on the isolation and physiological activity (vitamin nature) of the crystalline flavone fraction of lemon juice. The substance, being different from other known flavones, was termed 'citrin'.

Further work has shown citrin to consist of mixed crystals of two different dyes, one being hesperidine (m.p. 261°), the other an eriodictyol glucoside. Hesperidine forms the major part of citrin. The great reactivity and the colour reactions of citrin are due to the eriodictyol glucoside. Citrin contains no free eriodictyol. This substance can be isolated only after complete hydrolysis.

According to its formula, eriodictyol is but a demethylated hesperetine. This makes it probable that both glucosides constituting citrin are but two forms of the same flavanone glucoside. Eriodictyol glucoside was not found in any considerable quantity in unripe oranges, which, however, contain great quantities of hesperidine. This makes it probable that the eriodictyol glucoside is formed from hesperidine by demethylation on ripening of the fruit.

This research is being sponsored by the Josiah Macy Jr. Foundation, New York.

V. BRUCKNER.

A. SZENT-GYÖRGYI.

Inst. Org. and Med. Chem.,
Szeged.
Nov. 21.

10. kép. A citrin kémiai összetétele (Bruckner és Szent-Györgyi: Nature, 1936).

BUDAPESTI
EÖTVÖS LORÁND TUDOMÁNYEGYETEM
SZERVES KÉMIAI INTÉZETE
Budapest VIII., Múzeum körút 4/b
INSTITUTUM CHIMICUM ORGANICUM
UNIVERSITATIS
Budapest, Hungaria
Telefon: 138-047, 141-435

Bp. 1977. IV. 27.

Kedves Miklós Benita!

Szeretlek köszönetem, hogy meghívottak erre a tudományszaki ülésre, melyet a "P. Mittemi" Alapítvány c. név 40. évfordulójára alkalmatossá nyújt 3-án d. n. fogad megjelöltem. Örömmel elmentem volna erre az ülésre, hiszen az én "Ciklon" kémiai tevékenységem megfigyelésénél nem voltam egyenlőre álltam. Ennek a hívtatásának kedves és szelíd, már az én is, mert nem csak minden humortat.

Megye minden részt vettél volna az ülésen, de a szerencse kegyelméből nem, sajnos az én és a mi is. Azon d. n. kedves d. MTA-kegyelméből nem is voltam az én és a mi is. De az én és a mi is, éppen az én és a mi is. Azon d. n. kedves d. MTA-kegyelméből nem is voltam az én és a mi is. De az én és a mi is, éppen az én és a mi is.

Megye kedvesem, hogy szeretlek és a kedves elvétel, hogy meghívottak nem tudok elvétel nem:

A szeri kegyelméből nem is voltam az én és a mi is.

Köszönettel György

11. kép. Bruckner György levele (1977).

A citrin hatása a kísérletileg előidézett skorbutra

Szent-Györgyi és munkatársainak (Bentsáth et al., 1936) érdekes és a későbbiekben sokat vitatott kutatási területe volt a flavonok vitamintermészetének vizsgálata. Kísérleteikben tengerimalacokat a Sherman–LaMer–Campbell (1922) hiánydiétán tartottak. A kezeletlen tengerimalacok a skorbutos étrenden átlagban 28,5 nap alatt elpusztultak. A kísérleti állatok másik csoportja napi 1 mg citrint kapott 6 héten keresztül. A kezelt állatok élettartama átlagban 44 nap volt. Az állatok mindkét csoportban a skorbut tipikus szimptomáit mutatták. Szent-Györgyi és munkatársai a vizsgálatok alapján az experimentális skorbutot olyan hiánybetegségnek tartják, melyet a „a C- és P-vitamin együttes hiánya okoz”.

Bentsáth, Rusznyák és Szent-Györgyi (1937) egy másik kísérletükben a heszperidin, a demetilált heszperidin és a kvercitrin „P-vitaminszerű” hatását tengerimalacokon vizsgálták. Azok a kísérleti állatok, melyek aszkorbinsavat is kaptak, normális növekedést mutattak. A heszperidinnel és demetilált heszperidinnel kezelt állatok a citrinterápiában részesült tengerimalacokhoz hasonlóan viselkedtek (Bentsáth és munkatársai, 1937). Azon állatok, melyek alapdiétát vagy alapdiétát + kvercitrint kaptak, súlyos skorbutban pusztultak el a 28. nap körül.

Bentsáth és Das (1937) korábban közölt kísérleteiket nem tudták ugyanazzal az eredménnyel megismételni. Ennek okát abban látták, hogy a kísérleti állatok téli takarmányozása jelentősen eltér a nyári tápláléktól. Szerintük a „kísérleti állatoknak a P-vitamin-teszt vizsgálatához jó állapotban kell lenniük, s életfontosságú faktort nem nélkülözhetnek. Ha egy ilyen faktor hiányzik, a citrin a kísérleti állatok élettartamát megnyújtani nem képes”.

Szent-Györgyiék kérésére több laboratórium is megismételte vizsgálataikat. Az eredmények részben meggyőzőek, részben eltérőek voltak. Bentsáth és Szent-Györgyi (1937) az eltérések okát abban látja, hogy a P-vitaminnak a hatás kifejtéséhez aszkorbinsav-nyomok jelenlétére van szüksége: „Aszkorbinsav teljes hiányában a P-vitamin inaktív.”

A flavonkutatás Szent-Györgyi Albert érdeklődésének előterében

Szent-Györgyi Albert a flavonkutatásokat szívügyének tekintette. Ez a következőkkel bizonyítható:

1. Közleményt írt a C-vitamintól a P-vitaminig címmel (1936).
2. Módszert dolgozott ki a citrinnek a citromból nagyobb mennyiségben történő kinyerésére. Eljárását a Hoppe-Seylers Z. physiol. Chemie elnevezésű folyóiratban publikálta (1938).

3. A Nobel-díj átvételekor – többek között – flavonkutatásairól is beszámolt.
4. Eljárást dolgozott ki a flavoncsoportozáshoz tartozó anyagok előállítására, s módszerét az Egyesült Államokban szabadalmaztatta. Eljárását 1939-ben szabadalmazták (12. kép).
5. 1955-ben a New York-i Tudományos Akadémia Biológiai Szekciója által szervezett konferencián „A bioflavonoidok perspektívája” címmel számos érdekes gondolatot tartalmazó előadást tartott (Szent-Györgyi, 1955).

Patented Apr. 4, 1939

2,152,827

UNITED STATES PATENT OFFICE

2,152,827

PROCESS OF PREPARING SUBSTANCES BELONGING TO THE FLAVONE GROUP

Albert Szent-Györgyi, Szeged, Hungary, assignor, by mesne assignments, to Winthrop Chemical Company, Inc., New York, N. Y., a corporation of New York

No Drawing. Application June 29, 1937, Serial No. 151,027. In Hungary July 7, 1936

6 Claims. (Cl. 260—333)

The present invention relates to a process of preparing substances belonging to the flavone group.

Certain plants, for instance capsicum or citrus fruits, such as bitter oranges or lemons contain glucoside-like substances belonging to the flavone group (hydroxy-flavones, hydroxy-hydroflavones and others); the chemical structure of these substances is not yet completely understood and they have vitamin-like properties. By the hitherto known processes of preparing substances of this chemical group from plants only in some cases pure products are obtained, whereas in most cases the final products obtained are extremely impure; they, therefore, cannot be used for pharmaceutical purposes.

For this purpose the dissolved heavy metal salt, for instance lead acetate is added to the plant extract first in an acid medium; the solution of the heavy metal salt is then again added to the solution which has been rendered alkaline, for instance with ammonia, whereby the flavonate of the heavy metal is separated. This flavonate is then further treated in an aqueous or, for instance alcoholic suspension. If the suspension in water as dispersing liquid is decomposed with an acid stronger than is the flavone, for instance hydrogen sulfide, the aqueous flavone solution which remains after the heavy metal salt has been separated is suitably concentrated to such an extent that the impurities are precipitated by the addition of the organic solvent and that

12. kép. Szent-Györgyi Albert szabadalma (1939).

Levelezés Szent-Györgyi professzorral

Évtizedek óta egyik kutatási témám volt a természetes előfordulású anyagok (növényi színezékek, flavonoidok) farmakológiai tulajdonságainak vizsgálata. 1969-ben érkezett nekem látta az időt, hogy a flavonoidok gyulladáscsökkentő hatását összefoglalóan megírjam. Önként adódott, hogy munkámhoz

a bevezető megírására Szent-Györgyi Albert professzort kérjem fel. Első levélhez csatoltam közleményeim különlenyomatát, 1960-ban az Akadémiai Kiadó gondozásában, német nyelven megjelent monográfiám ismertetőjét, valamint Szent-Györgyi fényképét, amely 1937-ben, a Nobel-díj értesítésének napján, egy interjú alkalmával készült.

Szent-Györgyi válaszelevelében örömet fejezte ki, hogy angol nyelven szándékozom publikálni: „Amíg nincs valami angol nyelven írva, itt nem vesznek róla tudomást. Itt agitáció folyik (személyes érdekokból), hogy a flavonokat, mint értéktelen anyagot, aminek hatása nincs, kiszorítsák a forgalomból” (13. kép).

Prof.Dr. M.Gábor D.Sc.

LABORATORY OF THE
INSTITUTE FOR MUSCLE RESEARCH
AT THE MARINE BIOLOGICAL LABORATORY
WOODS HOLE, MASSACHUSETTS

ALBERT SZENT-GYÖRGYI, M. D., PH. D.
TEL.: FALMOUTH 548-3705
AREA CODE: 617

27/5 69.

Tisztelt Coleasa hr.

Köszönöm a kedves levelet! Köszönöm az érdekes különlenyomatokat is. 1960-ban megjelent könyvűk egy példányát is kedvesen venném meg, ha még kapható.

Ön látja, hogy angol nyelven is
hátrahagyják publikálni: Amíg nincs
angol nyelven íva valami, itt nem
vesznek róla tudomást, és itt agitáció
folyik (személyes érdekek miatt)
hogy a flavonokat mint értéktelen
anyagot, aminek hatása nincs,

13. kép. Szent-Györgyi professzor első válaszelevele.

1970-ben írott levelemben felkértem Szent-Györgyi professzor urat, „The Anti-Inflammatory Action of Flavonoids” című könyvem előszavának megírására. Válaszlevelében Szent-Györgyi megköszönte a „szíves felszólítást egy előszó megírására”. Értesített, hogy „nagy elfoglaltsága miatt csak egy egész rövid előszó megírására vállalkozhat” (14. kép). Az elkészült előszót kísérő levél 1971 januárjában érkezett meg (15-16. kép).

Prof.Dr. M.Gábor D.Sc.

LABORATORY OF THE
INSTITUTE FOR MUSCLE RESEARCH
AT THE MARINE BIOLOGICAL LABORATORY
WOODS HOLE, MASSACHUSETTS

ALBERT SZENT-GYÖRGYI, M. D., PH. D.
TEL.: FALMOUTH 548-3705
AREA CODE: 617

16/x. 1470.

Dear Professor Colledge.

Köszönöm dr. felszólítását és
előző megírását. Nagy elfoglaltságom
míatt csak egy egész rövid előszó meg-
írására vállalkozhatom. Remélem dr. meg-
írásai, hogy nagyon sok angol
nyelvű előszót kíván.

Yours sincerely.

Szent-Györgyi

14. kép. Szent-Györgyi professzor válaszlevele, melyben ígéretet tesz az előszó megírására.

Prof.Dr. M.Gábor D.Sc.

ALBERT SZENT-GYÖRGYI, M. D., PH. D.
SEVEN WINDS
PENZANCE ROAD
WOODS HOLE, MASSACHUSETTS

HOME PHONE: AREA CODE 617
548-1879

75

Tüneti Kollegium.

Mellékelve küldöm
a kiadvány előzetes. Remélem,
meg fog felelni.

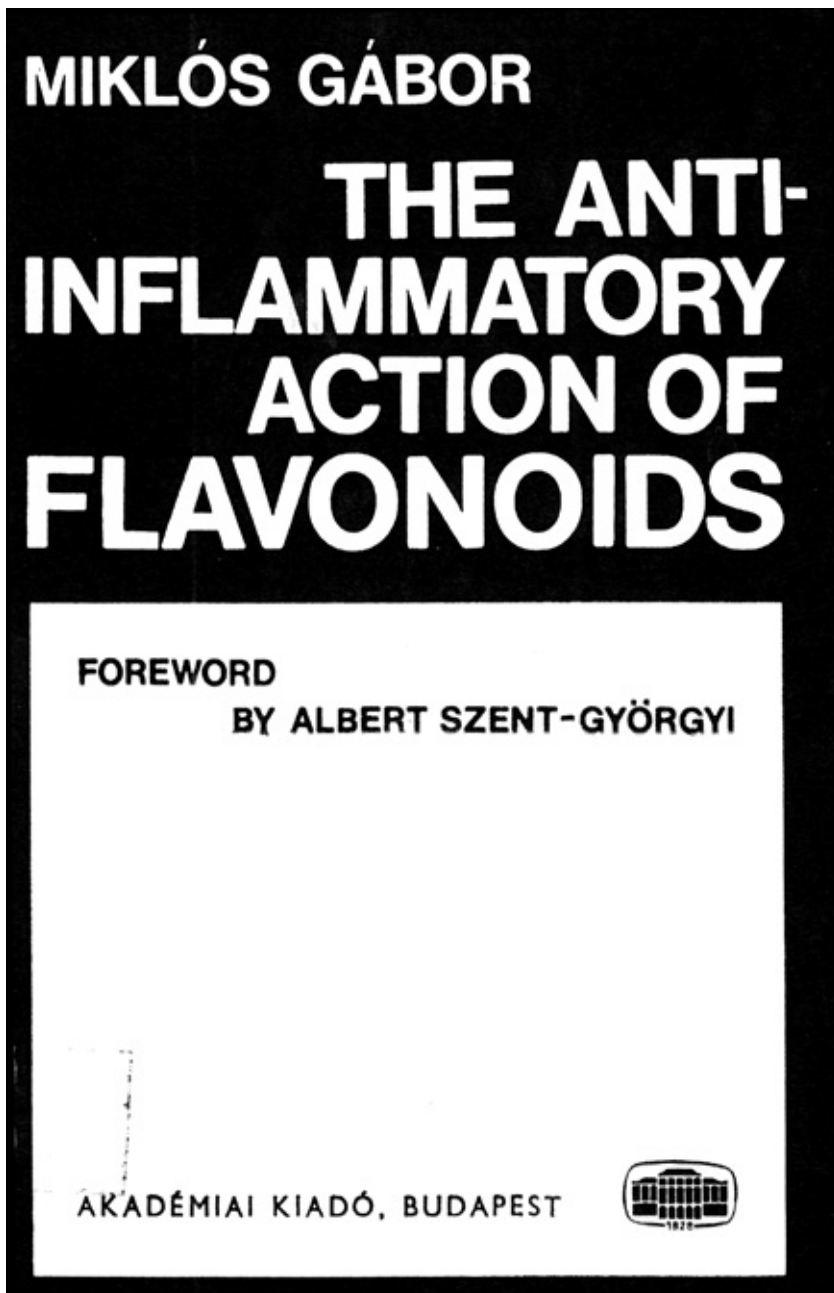
Önnek köszönöm.

Levegő.

Elméletet kiadvány a kiadvány
maga el voltam foglalkozni.

15. kép. Kísérőlevél az előszóhoz.

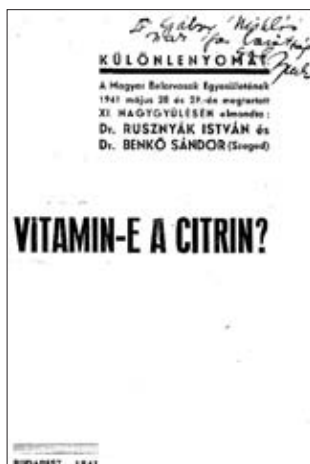
A levelezést Fehér János főszerkesztő felkérésére az Orvosi Hetilap (2008) is közölte.



16. kép. A flavonoidok gyulladáscsökkentő hatása, Akadémiai Kiadó, 1972

Vitamin-e a citrin?

Rusznay és Benkő (1941) a Magyar Belorvosok Egyesületének 1941. május 28-án tartott XI. Nagygyűlésén, „Vitamin-e a citrin?” címmel előadást tartott. Előadásuk – érdekes módon – különlenyomat formájában jelent meg (17. kép).



17. kép. Vitamin-e a citrin (Rusznay és Benkő, 1941).

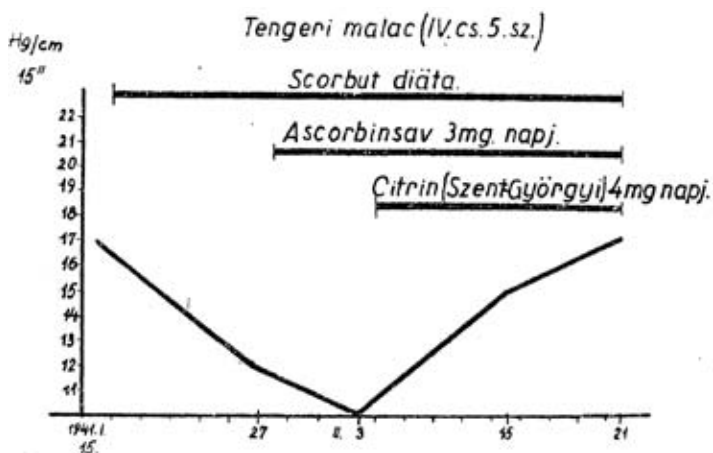
Skorbutogén étrenden (Sherman, La Mer és Campbell-féle diéta) tartott tengerimalacok, illetve patkányok szőrtelenített hátán mérték a kapilláris rezisztenciát, a Borbély-féle szívómódszer segítségével, 8 mm belső átmérőjű üvegharanggal. Tengerimalac-vizsgálataikban meghatározták azt a legkisebb szívást, mely 15 mp alatt az első pontszerű vérzést (petechia) okozza. Patkány-kísérleteikben a szívást konstans értéken (25 Hgcm) tartva, mérték az időt, mely eltelt az első petechia megjelenéséig. Tengerimalacok normál kapilláris rezisztenciája a skorbutogén diéta hatására jelentősen csökken, s bár az állatok naponta 3 mg aszkorbinsavat kaptak, az esés tovább tartott. A napi 4 mg s.c. injiciált eredeti Szent-Györgyi-féle citrinnel folytatott kezelés a kapilláris rezisztenciát a kiindulási értékre emelte. Az eredményeket a Rusznay–Benkő (1941) közlemény eredeti ábráival mutatom be (18. és 19. ábra)

Rusznay és Benkő (1941) kísérleteikből arra következtetnek, hogy

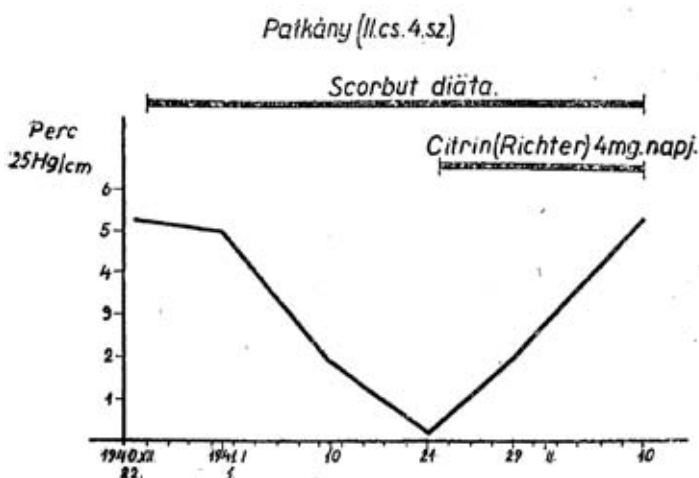
- a skorbutdiéta az aszkorbinsavon kívül flavonokban is szegény,
- az elégtelen flavonbevitel, függetlenül a C-vitamin-hiánytól, a kapilláris rezisztencia esését okozza, amely flavonok bőséges bevétele által normálisa emelhető,
- az experimentális skorbut kettős avitaminózis.

Skorbutogén diéta hatására patkányok kapilláris rezisztenciájának nagy fokú csökkenése következik be, gyakran már 2–3 hét múlva.

A következőkben Rusznyák és Benkő (1941) egy kísérlet lefolyását mutatják be. A patkánynak a kísérlet kezdetén magas kapilláris rezisztenciája volt, több mint 5 perc volt szükséges, hogy 25 Hgcm szívással vérzéseket kapjanak. A diéta hatására ez az érték 4 hét alatt 15 másodperc lett! Naponta adagolt 4 mg citrin (Richter-Budapest) a kapilláris rezisztenciát 3 hét alatt ismét a kiindulási értékre emelte (19. ábra).



18. ábra. Citrin hatása a skorbutogén diétán tartott tengerimalacokban (eredeti ábra).



19. ábra. Citrin hatása skorbutogén diétán tartott patkányokban (eredeti ábra).

Említést érdemel az is, hogy Rusznyák és Benkő (1941) kísérletei különböző citrin-preparátumokkal (Richter, Budapest; Bayer, Leverkusen; Hoffmann-La Roche, Basel) hasonló eredménnyel végződtek. E tények igazolják, hogy a citrint 1940-ben már hazai és külföldi gyógyszergyárak is előállították.

A gyógyszergyárak citrin iránti további érdeklődését bizonyítja az a tény is, hogy 1941-ben Lautenschläger és Lindner (Winthrop Chemical Company, Inc., New York) kérelmet nyújtottak be tisztított flavanon glukozidák nyerésére. Az eljárás 1944-ben szabadalmat kapott. Szabadalmi szám: 2,359,126 (20. kép).

Patented Sept. 26, 1944

2,359,126

UNITED STATES PATENT OFFICE

2,359,126

PROCESS OF OBTAINING PURIFIED FLAVANONE GLUCOSIDES

Carl Ludwig Lautenschläger and Fritz Lindner,
Frankfort-on-the-Main, Adolf Mager, Niedern-
hausen in Taunus, and Erich Bartholomäus,
Wiesbaden, Germany, assignors to Winthrop
Chemical Company, Inc., New York, N. Y., a
corporation of New York

No Drawing. Application April 23, 1941, Serial
No. 389,953. In Germany May 7, 1940

8 Claims. (Cl. 260—210)

The present invention relates to a process of
obtaining purified flavanone glucosides.

The flavanone glucosides of the citrus fruits
which are known under the name of "citrin"
have properties which favorably influence the
pathologic fragility and permeability of the
capillary blood-vessels. (Rusznyák and A.
Szent-Györgyi, Armentano, Bentsáth and Béres,
Deutsche Medizinische Wochenschrift (1936), 8,
page 1325.)

owing to the loss of water, the mass to be ex-
tracted frequently thickens, it is advantageous
to saturate the solvents, before use, with water
or, from time to time, to add some water to the
batch while extracting it.

With similar success fresh or dried fruit peels
may be used instead of alcoholic extracts.

The following examples serve to illustrate the
invention but they are not intended to limit it
thereto:

20. kép. Lautenschläger et al. szabadalma (1944).

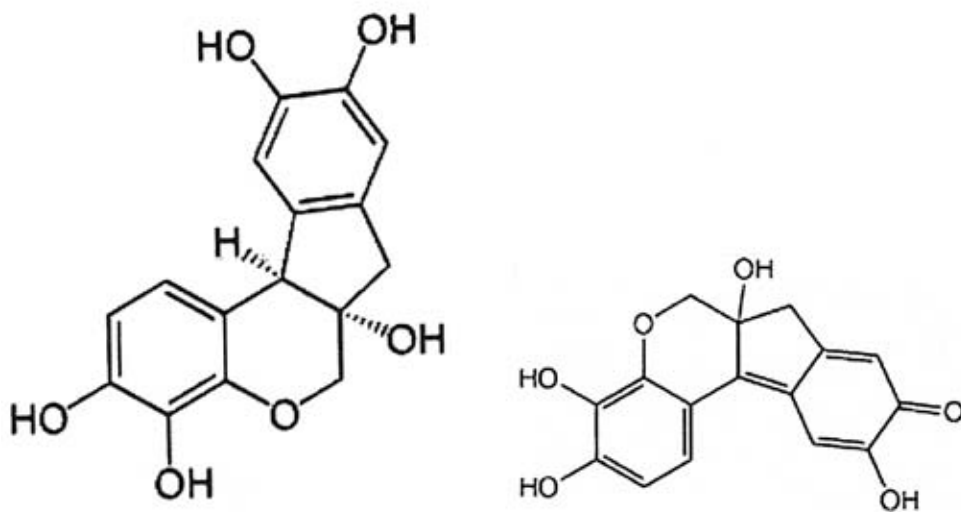
Ajánlás a „P-vitamin” kifejezés visszavonására

A Biológiai Kémikusok Amerikai Társasága és az Amerikai Élelmezési Intézet Nomenklatura Bizottsága javasolja, hogy a „vitamin P” kifejezést a továbbiakban ne használják. A javaslatot azzal indokolják, hogy a skorbutos tengerimalacok élettartamának meghosszabbítását, valamint az anyagok

(flavonoidok) vitamintermészetét nem tudták igazolni. (A Nomenklatura Bizottság aláírói: Vickery, H.B., Nelson, E.M., Almquist, H.J. és Elvehjem, C., 1950)

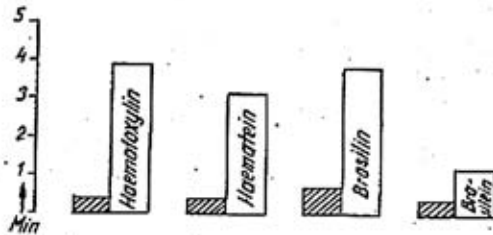
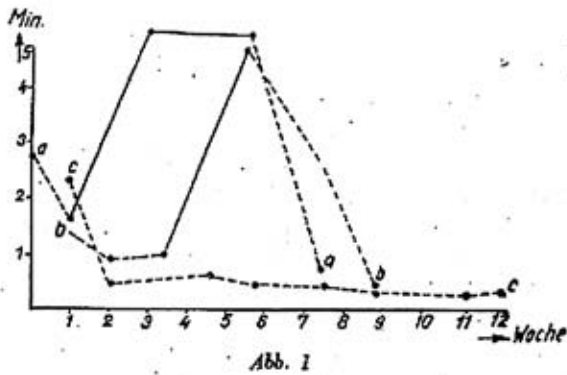
Az ajánlás utólagos igazolása

Az 1950-es évek elejétől több kísérleti sorozatban foglalkoztunk az indenokromen-származékok (hematoxin, hematein, brazilin, brazilein) farmakológiai hatásaival (21. ábra). Így többek között Rusznyák és Benkő (1941) kísérleteihez hasonlóan vizsgáltuk a skorbutogén diétán tartott patkányokban a hematoxin tagjainak kapillaris rezisztenciát befolyásoló hatását (Gábor és Dux, 1952). A diéta hatására több héten keresztül végzett mérések szerint a kapillaris rezisztencia alacsony értéken marad. Már néhány másodperces szívás hatására petechiák jelenkeznek (22. ábra, „c” görbe).



21. ábra. Hematoxin és hematein

A 190–210 g súlyú patkányok 15 mg hematoxilint kaptak harmadnaponként, a tarkójájék bőre alá fecskendezve. 2 héttel a kezelés után petechia előidézéséhez már több mint 5 perc szükséges. A kezelés megszüntetése utáni 12. napon végzett meghatározás szerint a kapillaris ellenállás a minimumra csökkent (22. ábra, „a” görbe). A hemateinnel folytatott kezelés hasonlóan eredményes volt (22. ábra, „b” görbe).



DIE EXPERIMENTELLE BEEINFLUSSUNG DER KAPILLARRESISTENZ MIT HÄMATOXYLIN UND VERWANDTEN DERIVATEN

Von
M. GÁBOR und E. DUX

PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

(Eingegangen am 25. Januar 1952.)

22. ábra. A hematoxilin és hematein hatása skorbutogén diétán tartott patkányokban
(eredeti ábra, Gábor és Dux, 1952).

Kísérleteink is bizonyítják, hogy valamely farmakon kapilláris rezisztenciát befolyásoló (növelő) hatása nem igazolja annak vitaminjellegét, tehát nem nevezhető „P-vitamin”-nak.

Az első bioflavonoid szimpózium

A szimpóziumot a New York-i Tudományos Akadémia Biológiai Szekciója szervezésében, 1955-ben New Yorkban tartották, „Bioflavonoidok és kapilláris” címmel. Mint látható, az előző ajánlást elfogadva, a „P-vitamin” elnevezést már nem használták.

A konferencia érdekessége számunkra, hogy Szent-Györgyi Albert is előadást tartott, „A bioflavonoidok perspektívájá”-ról.

A szimpózium programja a 23. ábrán olvasható.

BIOFLAVONOIDS AND THE CAPILLARY*

Conference Co-Chairmen: GUSTAV J. MARTIN AND ALBERT SZENT-GYÖRGYI

Consulting Editor: GUSTAV J. MARTIN

CONTENTS

Part I. Laboratory Studies

Chemistry of Bioflavonoids. By WILLARD E. BAIER	639
Biochemistry of the Bioflavonoids. By GUSTAV J. MARTIN	646
Estrogenic Activity of Some Naturally Occurring Isoflavones. By EDMUND W. CHENG, LESTER YODER, CHARLES D. STORY, AND WISE BURROUGHS	652
Biogenesis of the Flavonoids. By FRANZ MOEWUS	660
Anatomical and Functional Change in the Peripheral Vascular System During Certain Induced Increases in Vascular Fragility. By RICHARD E. LEE, DAVID GOEBEL, AND LYMAN A. FULTON,	665
Structural Makeup of Capillary Wall. By BENJAMIN W. ZWEIFACH	670
The Role of the Flavonoids in Coumarin Anticoagulant Therapy. By CHARLES E. BRAMBEL	678

Part II. Clinical Studies

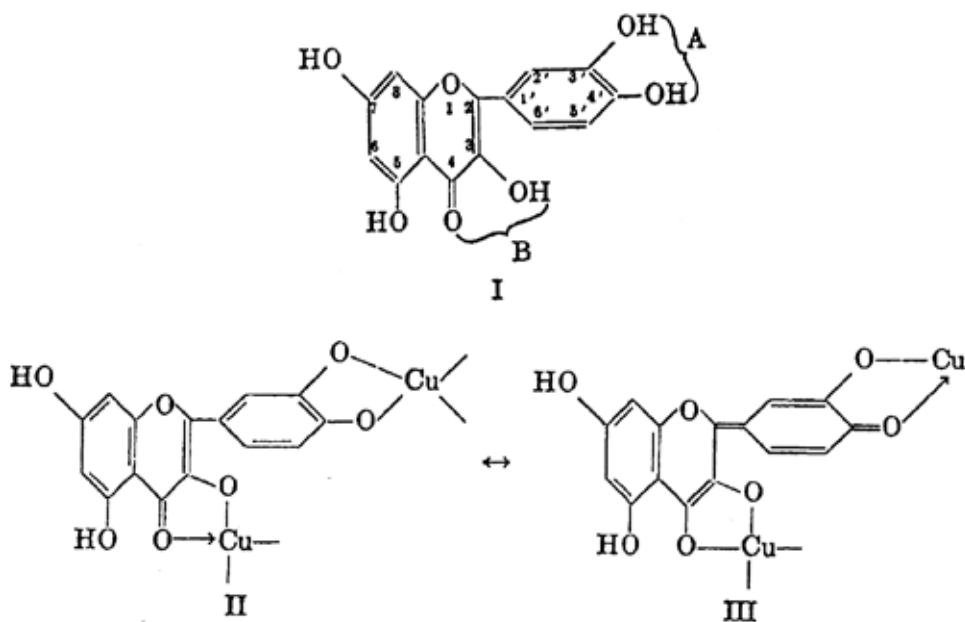
Rheumatic Fever: Observations on the Histogenesis, Pathogenesis, and Use of Ascorbic Acid and Bioflavonoids. By JAMES F. RINEHART	684
Decidual Bleeding in Pregnancy. By CARL T. JAVERT	700
The Management of Habitual Abortion. By ROBERT B. GREENBLATT	713
A Rationale for the Use of Hesperidin and Ascorbic Acid in the Management of Poliomyelitis. By GEORGE J. BOINES	721
Summary of the Clinical Aspects of Bioflavonoids and Ascorbic Acid. By JOHN B. YOUNG	729
Perspectives for the Bioflavonoids. By ALBERT SZENT-GYÖRGYI	732

* This series of papers is the result of a conference on *Bioflavonoids and the Capillary* held by the Section of Biology of The New York Academy of Sciences, February 11, 1955.

A flavonoidok hatásmechanizmusa

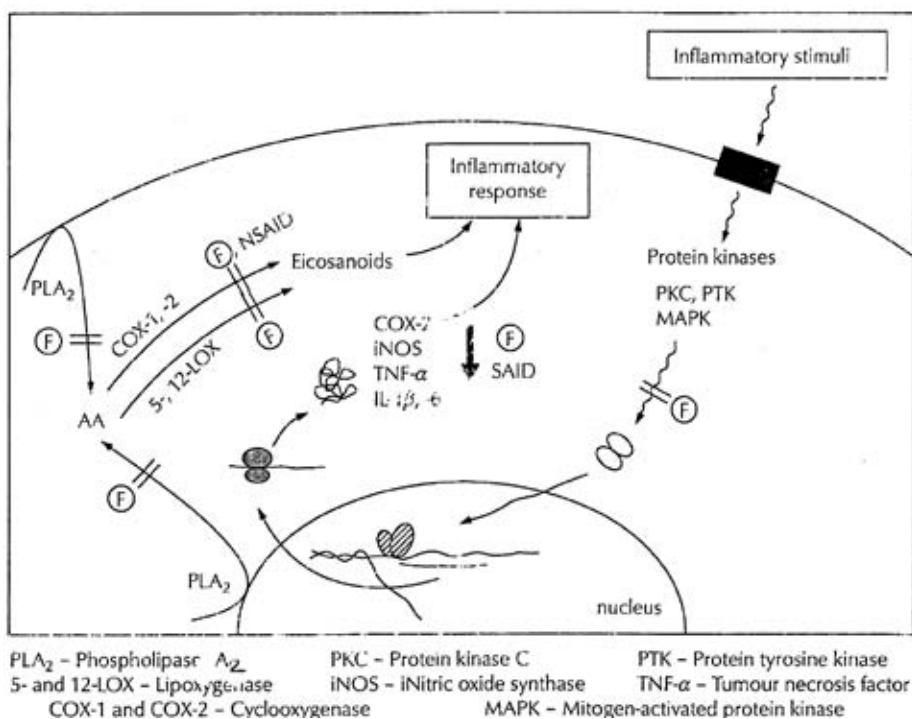
A flavonoidok kutatásának egyik érdekes fejezete a hatásmechanizmus felderítése.

Ezzel kapcsolatban érdemes Szent-Györgyi (1955) előadásából néhány mondatot kiemelni: „Mint kémikust, mélyen impresszionál a flavonoidok reakciója fémekkel, míg mint biokémikust fokozott mértékben impresszionál a fém atomok központi szerepe a biológiai funkciókban. Lehetséges, hogy a flavonok reakciója fémekkel, biológiai funkciójuk megértésének kulcsa, míg a flavonoid fémkomplexek adják a kulcsot az élő szervezet működésének jobb megértéséhez” (Szent-Györgyi, 1955). Az érthetőség kedvéért, Szent-Györgyi gondolatainak szemléltetésére bemutatom a Clark és Geissman (1949) által már korábban közölt flavon-réz-kelát komplex képződést. „A flavonoid vegyületekben fontos komplex-képző elemek a 3',4'-dihidroxil és a 3-hidroxil-4-keto csoport” (24. ábra).



24. ábra. A kvercetin réz-kelát komplex kémiai szerkezete.

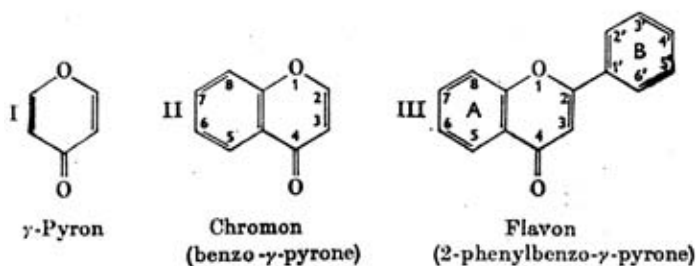
A flavonoidok hatásmechanizmusára vonatkozó modern elképzeléseket összefoglalóan szemlélteti a Kim és munkatársainak (2004) közleményében található ábra (25. ábra).



25. ábra. A flavonoidok hatásmechanizmusa (Kim et al., 2004).

Fenilbenzopiron-, kromon-, ill. kromán-származékok, mint gyógyszerek

A továbbiak megértéséhez mindössze 3 kémiai képlet megismerése elegendő (26. ábra).

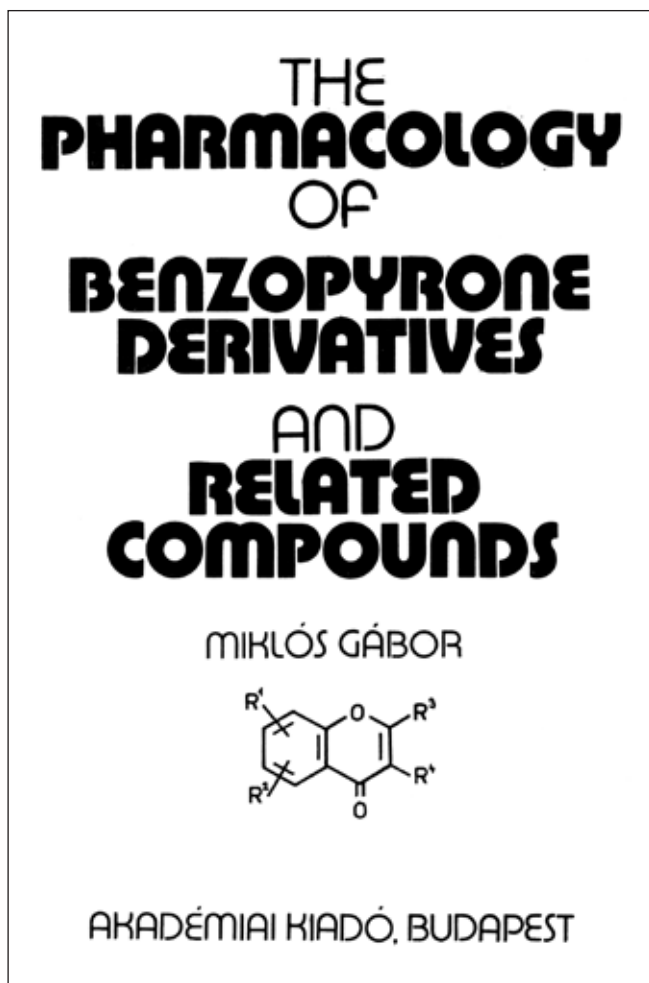


26. ábra. Piron, kromon és fenilbenzopiron (flavon) szerkezeti képlete.

Ma már kétségtől megállapítható, hogy a fenilbenzopironok (flavonok) és rokon származékok további kutatására Szent-Györgyiék eredményei hívták fel a figyelmet.

A benzopiron (kromon, kromán)-derivátumok kutatása kiemelt jelentőségű, számos különböző farmakológiai hatású új vegyület, gyógyszer felfedezéséhez vezetett. E származékok és rokon vegyületek farmakológiáját, könyv formában korábban ismertettem (Gábor, 1986, 1988) (27. kép).

Érdekes bemutatni az ugyanebben az évben, Ausztráliában, egymástól függetlenül „Benzopironok és magas fehérjetartalmú ödémák” címmel megjelent monográfiát is (Casley-Smith és Judith Casley-Smith, 1986) (28. kép).



27. kép. Benzopiron derivátumok és rokon származékok farmakológiája (Gábor, 1986).

A benzopironszármazékok farmakológiai vizsgálata új gyógyszerek felfedezéséhez vezetett, melyek közül több is gyógyszerértári forgalomban van. A következőkben csupán néhány, terápiában is alkalmazott szert említek meg.

Hazánkban forgalmazott flavont tartalmazó gyógyszerkészítmények

Rutascorbin

Az egyik legrégebben alkalmazott flavongyógyszer. Krónikus vénás elégtelenségben, aranyeres panaszoknál használható. A szemészetben konjunktiva bevérvéseknél, diabeteses retinopathia megbetegedések esetén nyer alkalmazást.

Detralex

Tisztított és mikronizált flavonoid frakció, mely diozmin és heszperidinben kifejezett egyéb flavonoidot tartalmaz. Az alsó végtag krónikus vénás elégtelensége, valamint aranyeres panaszok esetében javasolják.

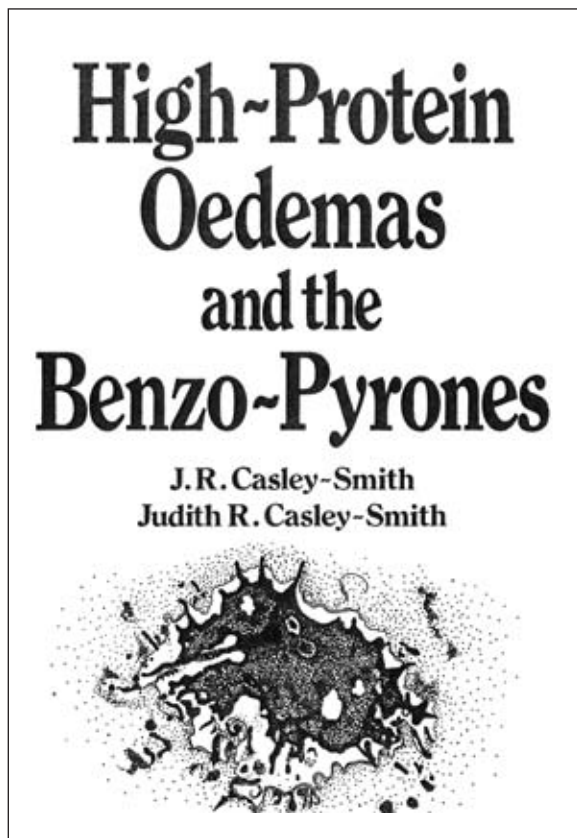
Külföldön a mikronizált tisztított flavonoid frakciót (450 mg diozmin plusz 50 mg heszperidin) tartalmazó készítmény is gyógyszerértári forgalomban van, Daflon 500 mg néven.

Venoruton

Vénás elégtelenség, vénás keringési zavar, lábszárfekély esetén, aranyér tüneteinek enyhítésére, diabeteses retinopathia megbetegedésben, több évtizede is alkalmazzák. Összetétele: O- β -hidroxietil-rutozid (oxerutin).

Külföldön alkalmazott benzopiront, ill. származékokat tartalmazó gyógyszerek

A benzopiron-derivátumokról és rokon vegyületek farmakológiájáról korábban részletesen beszámoltam (Gábor, 1986). (A rövidség kedvéért e monográfiára utalok.) Így ezen a helyen csupán a farmakológiailag érdekes, szelektív ösztrogén receptor modulátort, az ormeloxifent említem meg.



28. kép. Magas protein-tartalmú ödémák és benzopironok
(J. R. Casley-Smith és Judith R. Casley-Smith, 1986).

Ormeloxifen (Centkroman)

A Centkroman egy kromán-származék (29. ábra).

3,4-trans-2,2-dimetil-3-fenil-4[p-(β -pirrolidinoetoxi)-fenil]-7-metoxikromán. Gyulladásgátló hatásáról Dhawan és Srimal még 1973-ban számolt be. Különösen érdekes, hogy Indiában az 1990-es évek eleje óta mint születésszabályozó szer kapható, több gyógyszergyár különböző néven hozta forgalomba (Saheli, Novex; Hindustan Latex Ltd). Diszfunkcionális vérzések kezelésére a Torrent Pharmaceuticals gyógyszergyár Sevista néven forgalmazza.

Az ormeloxifen használatát kontraceptivumként, hetente egyszer, orálisan javasolják. (Az első 12 hétben alkalmazása hetenként kétszer javasolt.) Mint fogamzásgátló Indiában 2009 óta legálisan beszerezhető.

Flavonokat tartalmazó gyógynövény-kombinációk mint gyógyszerek

A természetben elterjedt növények a *Scutellaria* fajták (*S. lateriflora*, *S. hastifolia*, *S. altissima*, *S. baicalensis*). Az utóbbi évtizedben a *S. baicalensis* két gyógyszer kifejlesztésében is alkalmazást nyert.

SK Ato formula

Lim és társai (2006) számoltak be egy helyileg alkalmazható, gyulladásgátló preparátumról (SK Ato formula). A szer a *Scutellaria baicalensis* Georgi gyökerének és a *Ginkgo biloba* L. levelének flavonoid keverékét, valamint a *Gentiana scabra* Bunge gyökerének extraktumát tartalmazza.

A *Scutellaria baicalensis*ből több flavonvegyületet is izoláltak (baikalein, wogonin, oroxilin A, etc.). A *Ginkgo biloba* levelei – többek között – miricetint, kvercetin s a biflavon ginkgetint tartalmazzák.

Flavocoxid, Limbre®

Burnett és munkatársai (2007) vizsgálták a *Scutellaria baicalensis* és az *Acacia catechu* flavon tartalmú (baicalin és katechin) kevert extraktumának ciklooxygenáz 1 és 2, valamint 5-lipoxigenáz-gátló hatását.

A kevert extraktumot (flavocoxid) a térd gyulladásos megbetegedés (osteoarthritis) terápiájában alkalmazzák.

Bioflavonoid szimpóziumok, nemzetközi polifenol társaságok

Mint korábban említettem, az első flavon szimpózium 1955-ben volt New Yorkban. Örömmel írom le, hogy a Magyar Tudományos Akadémia Flavonoidkémiai Munkabizottsága már 1964-ben megalakult, s célul tűzte a hazánkban folyó flavonkutatások összehangolását, ismertetését. Már első üléseinek egyikén elfogadtuk, hogy a „P-vitamin” elnevezést nem használjuk s a biológiailag határos flavonvegyületek megjelölésére a „bioflavonoid” kifejezést alkalmazzuk. Ez az elhatározás a Bizottság 4 évtizedes munkája alatt sem változott.

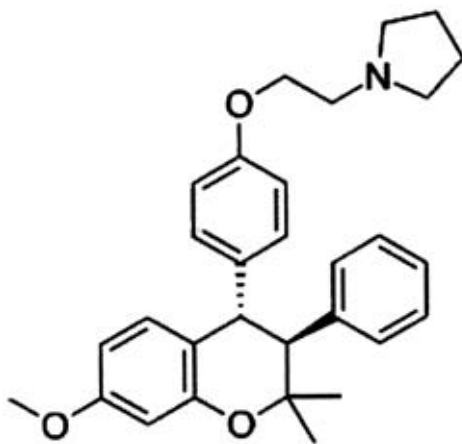
A Bizottság munkájában elsősorban a Budapesti Műszaki Egyetem, továbbá a Debreceni Tudományegyetem Szerves Kémiai Tanszékeinek, illetve a Szegedi

Tudományegyetem Mikrobiológiai Intézetének, valamint a Gyógynövény- és Drogismereti Intézetének, továbbá a Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézetének munkatársai vettek részt.

A Flavonoidkémiai Munkabizottság első elnöke Bognár Rezső akadémikus volt. A továbbiakban az elnöki feladatokat Farkas Loránd, majd Antus Sándor akadémikus látta el.

Az első és második nemzetközi szimpóziumot (1965 és 1967) Szegeden, majd a következőt Debrecenben tartották (1970). A továbbiakban a hazai flavonkonferenciákat általában évenként, a nemzetközi szimpóziumokat 4 évenként rendezték, melyeknek előadásai angol nyelven, az Akadémiai Kiadó gondozásában könyv formájában is megjelentek.

Kiemelendő továbbá, hogy a nemzetközi szimpóziumok közül a VI. Magyar Bioflavonoid Szimpózium Münchenben (1977), a VII. Szegeden (1985), a IX. pedig Bécsben (1995) került megrendezésre. (30. kép. A VII. Magyar Bioflavonoid Szimpózium (Szeged, 1985)).



29. ábra. Ormeloxifen

A Munkabizottság 2012-től fúzióban, MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottság néven működik, és évenként tartja tudományos üléseit és tovább szolgálja a hazai flavonkutatás értékes hagyományait.

Érdemes megemlíteni a Venoruton (a német szakirodalomban O-(β -hydroxyethyl)-rutoside) konferenciákat, melyeken a szerrel folytatott experimentális és klinikai eredményeket ismertették (Nyon, 1972, Mayschoss, 1978, Ludwigsburg, 1982, Darmstadt, 1990). Az előadások szimpóziumkötetekben, a Springer Verlag és a Medikon Verlag gondozásában jelentek meg.

A flavonoidok (polifenolok) iránti érdeklődést mutatja, hogy 1972-ben – Bordeaux székhellyel – megalakult a „Groupe Polyphenols”, mely 2 évente tartja konferenciáit (International Conference on Polyphenols, ICP).

A polifenolkutatást jelenleg is töretlen figyelem kíséri. Ennek bizonyítéka, hogy „Antioxidánsok a Táplálkozásban és Egészségben Nemzetközi Társasága” (ISANH; International Society of Antioxidants in Nutrition and Health). 7. Világkongresszusát 2013-ban „Polifenolok alkalmazásai” témában, Bonnban tartotta. E világkongresszusokat az ISANH 2004-től általában évenként szervezi. (31. kép. A polifenolok alkalmazásai. 7. Világkongresszus (Bonn, 2013)).



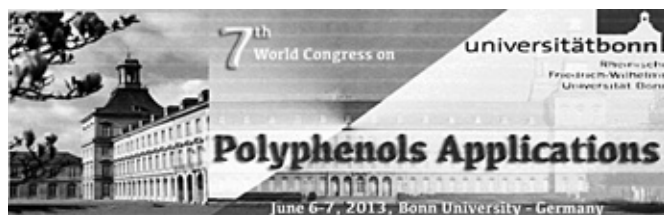
30. kép. A VII. Magyar Bioflavonoid Szimpózium (Szeged, 1985).

A fentiekben elmondottak ékesen bizonyítják, hogy a Szent-Györgyiék által lerakott alapon a flavonok (polifenolok) kutatása ma is töretlen intenzitással, nagy érdeklődés mellett folyik.

Külön öröm számunkra, hogy ebben hazánk kutatói is jelentős helyet foglalnak, ill. foglaltak el.

Úgy gondolom, hogy előadásomat méltó módon csak a Nobel-díjas Szent-Györgyi Albert (1955) saját szavaival, gondolataival fejezhetem be:

„Remélem a hallgatóságot avval az impresszióval hagyhatom, hogy a flavonoidok a biológiai kutatásoknak legizgalmasabb, reményteljes területe. Örülök, hogy előadásomat ilyen optimista megjegyzéssel fejezhetem be” (Szent-Györgyi, 1955).



31. kép. International Society of Antioxidants in Nutrition and Health.
7. Világkongresszus (Bonn, 2013).